

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月22日現在

機関番号：13301  
 研究種目：挑戦的萌芽研究  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22659210  
 研究課題名（和文）統合失調症の大脳皮質における機能的結合性についての総合的脳画像研究  
 研究課題名（英文）Functional Connectivity Across Cortical Regions in Schizophrenia  
 研究代表者  
 橋本 隆紀（HASHIMOTO TAKANORI）  
 金沢大学・医学系・准教授  
 研究者番号：40249959

研究成果の概要（和文）：統合失調症の大脳皮質領域間の機能的結合性を、脳波および脳磁図によって評価した。初発未治療の患者では、皮質全体の脳波の同調性に低下が認められ、特に前頭部皮質と他領域との同調性の違いが目立った。薬物療法による症状改善は、同調性の改善と相関していた。長期の薬物療法を受けた統合失調症患者の脳磁図の解析では、同期性が高い領域が多く、抗精神病薬により領域間の同期性が高まっている可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：Functional connectivities among cerebral cortical areas were assessed by electroencephalography and magnetoencephalography in patients with schizophrenia. Drug-naïve and first-episode patients exhibited reduced synchronizations of neural activities across global cortical areas. This reduction was most prominent between frontal regions and other cortical areas. Amelioration of symptoms by antipsychotics was positively correlated with the improvement of the global synchronizations. Chronic patients, after the long-term treatments, showed increased coherences among cortical areas. Antipsychotic treatment appeared to have an effect to enhance the cortical synchronization.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	0	1,900,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	300,000	3,200,000

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：脳波 脳磁図

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、大脳皮質領域間の機能的結合性の変化が、それらの領域の間の機能協調を低下させ、臨床像に寄与していると想定される（いわゆる Disconnection Theory）（Andreasen et al. Lancet 1997）。最近、大脳皮質領域間の機能的結合性は、それぞれの領域に生じている周期的活動（オシレーシヨ

ン）が領域間で同期することにより担われていると示唆されている（Fries, Ann Rev Neurosci 2009）。

これまで、統合失調症における皮質領域間の機能的結合性については、positron emission computed tomography (PET) や機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) といった血流の変動の領域間の相関をもとに、その変化が指摘

されてきた。しかし、これらの画像技術は数秒単位の血流の変化を検出するものであり、ミリ秒単位で生じる神経活動により形成される8-100Hzのオシレーションの同期性の評価には用いることができなかつた。一方、脳波および脳磁図はミリ秒単位の時間解像度を有し、大脳皮質におけるオシレーションを各領域で直接とらえ、それらの同期性の評価に最適な技術である。

特に脳磁図については、近年の信号解析手法の進歩により、脳内の3次元空間における発生部位を、高い空間解像度により推定できるようになり、領域間の機能的結合性を非侵襲的に評価するための最適な技術と言える。

## 2. 研究の目的

本研究では、統合失調症における大脳皮質各領域間の機能的結合性を評価するため、脳波および脳磁図を用い、以下の点を明らかにしようとした。

(1) 統合失調症の初発患者において、薬物療法の開始前に、頭皮上の電極から脳波を記録し、それぞれの皮質領域に対応する電極間で記録されるオシレーションの同期性を評価し、精神症状との関係も調べる。また薬物療法導入後に、オシレーションの同期性の変化と精神症状の改善の程度との関係を調べる。

(2) 慢性期の統合失調症患者において、脳磁図を計測し、皮質領域間のオシレーションの同期性を評価し、精神症状または認知機能との相関関係を調べる。

## 3. 研究の方法

本研究は、金沢大学の医学倫理委員会による承認をえており、すべての被験者へ研究についての説明を行い、すべての被験者より研究参加への同意を書面にて得た。

### (1) 脳波による解析

① 被験者(表) 初発の統合失調症患者21名および健常者21名を用いた。患者における精神症状は、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用いて評価した。

	健常者	患者
数	21	21
男/女	11/10	11/10
平均年齢 (最少 - 最高)	28.4 (20-53)	28.1 (18-48)
BPRS (最少 - 最高)	-	52.6 (28-76)
罹病域間 月 (最短 - 最長)	-	24.2 (1-140)

初発患者のうち14名からは、薬物療法を

導入してから、平均4.3週(最短2週 - 最長8週)後に、脳波計測および症状評価をおこなうことができた。この14名の治療開始前および後のBPRSの平均(最少-最高)は、それぞれ56.2(37-76)と43.6(24-73)であった。また、使用された抗精神病薬の平均リスペリドン換算量(最少-最高)は4.3(0.5-6.5)mg/日であった。

② 脳波計測 国際10-20電極法により前頭部7か所、中心部2か所、頭頂部3か所、後頭部2か所の16ヶ所の頭皮上に電極を置き、これらの電極より、安静閉眼時の脳波を記録した。

③ 脳波解析 脳波中の周期的活動を、その周波数により、gamma帯域(30-50Hz)とgamma帯域以下(1.5-30Hz)に分けて解析した。脳全体における活動の同期性の指標として、すべての電極間の非同期性指数Omega Complexity (OC)を計算した。高いOCは、全体の電極間での同期性が低い状態を示す。また、各電極における活動の全体の非同期性への寄与の程度をLocal Complexity Differential (LCD)として計算した。LCDが高いほどその電極が全体の非同期性に強く寄与していることを示す。

④ 統計 脳全体のOC値および各電極のLCDの健常者と患者の比較には、2標本を比較する両側t検定を用いた。患者における薬物療法前と後のOC値の比較には、1対の標本を比較する両側t検定を用いた。治療前後でのOCの変化と精神症状の変化ないし使用された薬物量などとの関係はピアソン相関分析にて評価した。

### (2) 脳磁図による解析

① 被験者(表) 外来通院中の慢性期の統合失調症患者12名および健常者12名を用いた。患者における精神症状は、Positive and Negative Syndrome Scale-Extendedを用い、陽性症状、陰性症状、解体症状、興奮、抑うつ不安症状などについて評価した。

	健常者	患者
数	12	12
男/女	6/6	6/6
年齢 (SD)	36.5 (8.3)	37.8 (9.0)
教育年数 (SD)	13.1 (1.7)	13.3 (1.5)
PANSS-E total (SD)	-	75.9 (14.0)
罹病域間 月 (SD)	-	144 (98)
抗精神病薬 リスペリドン 換算量 mg/日	-	5.7 (2.8)

② 認知機能計測 すべての健常者と患者にて、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)を用いて、情報処理速度、注意持続力、問題解決、作業記憶、視覚学習を計測した。言語学習能力は、日本語版 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)の言語性対連合記憶課題を用いて評価した。これらの認知機能は、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) (Nuechterlein et al. 2008)プログラムにより、統合失調症で低下する代表的なものとされている。

③ 脳磁図記録 ホールヘッド型 160 チャンネル脳磁計測システム MEGvisonPQA160C (横河電機株式会社製)を用いた。被験者は、安静を保ちつつ、閉眼 150 秒と開眼 150 秒からなるセッションを 2 回繰り返す。閉眼時および開眼時の磁場を 160 のセンサーから 1000Hz でのサンプリング周波数で記録し、フィルターにより 0.16Hz-200Hz の信号を抽出した。すべての被験者で、Signa Excite HD 1.5-T system (General Electronics -Yokogawa 社)を用い、T1 強調条件で、261X261 mm を 512X512 の点でカバーする解像度にて、1.2mm 厚の頭部画像を 166 スライス撮影し、3 次元に再構成し、Montreal Neurological Institute (MNI)空間に標準化した。

④ 脳磁図データ解析 患者 8 名および健常者 9 名の脳磁図および MRI 画像を基に 160 のセンサーから記録された脳磁図から、MNI 座標で定義される脳内の各点における脳磁図を計算した。MNI 座標においては、脳の各部位が 5124 個の座標点によりあらわされるが、これらから均一に 257 点を選択し、脳内の各部位を代表する“node”とした。各 node における脳磁図の信号は、周波数フィルターにより  $\theta$  帯域(4-8Hz),  $\alpha$  帯域(8-13Hz),  $\beta$  帯域(13-30Hz)の周波数成分に分け、各 node 間の脳磁図の同期性を、通常のコヒーレンスの虚数部分を用いて imaginary coherence (IC) として計算し、257X257 の IC マトリックスを作成した。IC を用いた理由は、通常のコヒーレンスでは、近接する node 間では、それぞれの node における活動が影響を及ぼしあい、コヒーレンスが見かけ上高くなってしまいう現象を回避するためである。

各 node 間の IC のマトリックスを、周波数帯域ごとに、患者群(8 名)ならびに健常者群(9 名)の各群内で平均し、IC が 0.05 以上ある node 間の結合を、脳画像上にマッピングし、群間で比較した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 脳波による解析

###### ① 未治療時

OC は、低周波数帯域(0.5-30Hz)および  $\gamma$  帯域(30-50Hz)の両方で、患者にて健常者より優位に高かった。

	健常者	患者	t 値	p 値
1.5-30Hz Mean (SD)	0.595 (0.073)	0.651 (0.073)	2.10	0.043
30-50Hz Mean (SD)	0.718 (0.082)	0.772 (0.087)	2.08	0.044

統合失調症患者では、前頭部の LCD が健常者に比べ高く、これは低周波数帯域では有意ではなかったが、 $\gamma$  帯域では有意 ( $p < 0.0031$ )であった (図 1)。

患者において OC 値と、治療前の BPRS 症状スコアの間には、低周波数帯域ならびに  $\gamma$  帯域において、有意な相関は認められなかった。

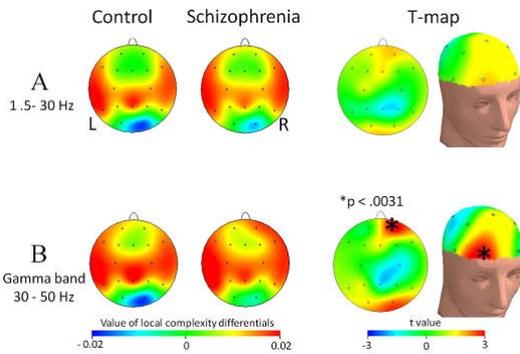


図 1 周波数帯域ごとの local complexity differential の健常者と患者の比較 (左) と、その t 値マップ (右)

###### ② 薬物治療導入による変化

薬物療法の影響を評価できた 14 名においては、治療開始前および後の BPRS の平均(最少-最高)は、それぞれ 56.2(37-76)と 43.6(24-73)であり、治療により優位 ( $p=0.011$ )な改善を認めた。しかし、OC 値には薬物療法導入の前後で有意な変化は認めなかった。また、どの電極においても LCD 値に有意な変化は認めなかった。

興味深いことに薬物導入による EPRS の改善と低周波数帯域の OC の低下の間には有意 ( $r=0.643$ ,  $p=0.011$ )を認めた。また、BPRS の改善は、低周波数帯域および  $\gamma$  帯域の両方で、前頭部電極の LCD の低下と有意な相関が認められた (図 2)。

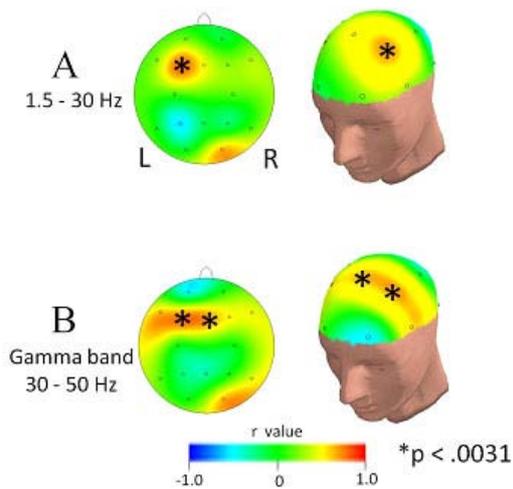


図2 Local complexity differential の変化とBRPSの改善度(%)の相関 上: 低周波数帯域 下:  $\gamma$  帯域 どちらの周波数帯域でも、前頭部で有意な相関がみとめられる。

患者における抗精神病薬のリスペリドン換算投与量は、OCおよびいかなる電極のLCDの変化との間で有意な相関は認められなかった。また薬物の投与期間もこれらの指標の変化とは無関係であった。

### ③ 結論

脳波における解析からは、統合失調症では、1.5-50Hzの広い周波数帯域における脳活動において、領域間の同調性が低下しており、これには特に前頭部と他の領域の活動の同調性の低下が影響を及ぼしていた。また、薬物療法の導入による全体の領域間および前頭部と他の領域の同調性の改善傾向が症状の改善に関係していることが判明した。

## (2) 脳磁図による解析

### ① 臨床症状

脳磁図による解析には、慢性の統合失調症患者12名と性別、年齢、境域年数がマッチした健常者12名を用いた。統合失調症患者のPANSS-Eの平均は、陽性症状16、陰性症状17、解体症状8、興奮症状7、抑うつ不安症状8、その他の症状20であった。

### ② 認知機能の比較

統合失調症患者は、健常者に比べ、視覚学習課題、問題解決課題における成績が有意に低く ( $p < 0.01$ )、処理速度、空間作業記憶の成績が低い傾向が認められた ( $p < 0.1$ )。一方で、動作速度、注意持続力、言語学習では健常者との間で差はなかった。

### ③ 脳磁図解析

一部の患者(8名)と健常者(9名)において、予備的解析を行った。 $\theta$ 帯域(4-8Hz)、 $\alpha$ 帯域(8-13Hz)、 $\beta$ 帯域(13-30Hz)のそれぞれで、脳内の各部位に対応する257のnode間のICマトリックスから、ICが0.05以上あるnode間の結合を、脳画像上にマッピングした。

$\theta$ 帯域(4-8Hz)では、健常者で領域間の同期性が左半球に多く認められるのに対して、患者では主に右半球に認められた(図3)。

$\alpha$ 帯域(8-13Hz)では、高いICは頭頂即答部から後頭部にかけて認められ、 $\alpha$ 波の後頭部優位性を反映するものと考えられた。頭頂-後頭部のICは、統合失調症患者で健常者に比べて、高くかつ多くの領域間で認められた(図4)。

$\beta$ 帯域(13-30Hz)では、健常者では右半球の前頭部と頭頂側頭部の領域間に高いICが存在したが、統合失調症では両側半球の広範囲な領域間に高いICが存在した(図5)。

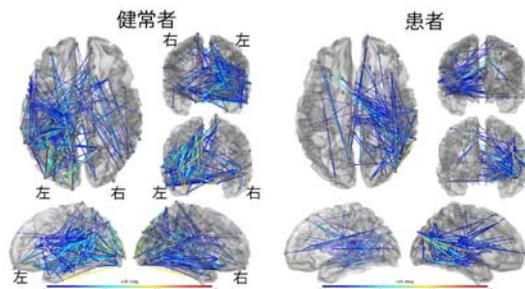


図3  $\theta$ 帯域(4-8Hz)における、各node間のimaginary coherence (0.05以上)のマッピング imaginary coherenceは高いほど暖色系でカラー表示されている。

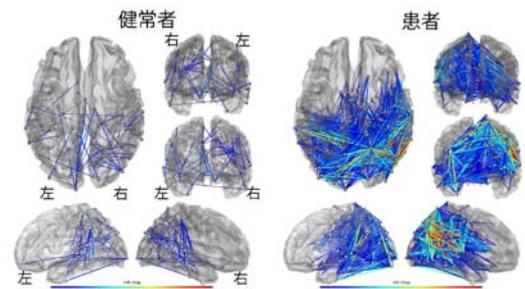


図4  $\alpha$ 帯域(8-13Hz)における、各node間のimaginary coherence (0.05以上)のマッピング imaginary coherenceは高いほど暖色系でカラー表示されている。

### ④ 結論

慢性期の統合失調症患者では、これまでに言われているように、視覚学習課題、問題解決課題、処理速度、空間作業記憶などの広範囲な認知機能に低下が認められた。

脳磁図による機能的結合性は、8名の統合失調症患者と9名の健常者を用いた予備的

な解析から、安静時脳活動の主な周波数成分

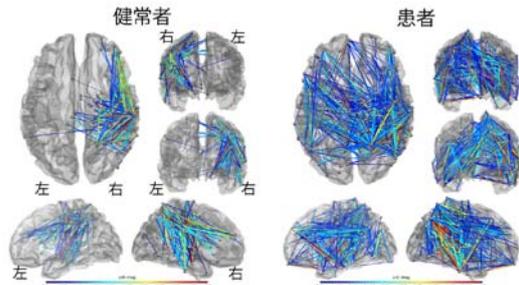


図5  $\beta$  帯域(13-30Hz)における、谷 noae 間の imaginary coherence (0.05 以上) のマッピング imaginary coherence は高いほど暖色系でカラー表示されている。

である  $\alpha$  および  $\beta$  帯域において、統合失調症において領域間の同期性が亢進していることが明らかになった。

今後はすべての症例において同様の解析を行い、症状や認知機能との関係を調べる必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (査読あり 計1件)

Kikuchi M, Hashimoto T, Nagasawa T, Hirose T, Minabe Y, Yoshimura M, Strik W, Dierks T, Koenig T. Frontal areas contribute to reduced global coordination of resting-state gamma activities in drug-naive patients with schizophrenia. Schizophrenia Res 130(1-3):187-94 (2011). DOI: 10.1016

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

橋本 隆紀 (HASHIMOTO TAKANORI )  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：40249959

### (2) 研究分担者

長澤 達也 (NAGASAWA TATSUYA)  
金沢大学・附属病院・講師  
研究者番号：10334773

村上 雅子 (MURAKAMI MASAKO)  
金沢大学・医学系・助教  
研究者番号：20324072

菊知 充 (KIKUCHI MITSURU)  
金沢大学・子どものこころ発達研究センター・特任准教授  
研究者番号：00377384

植田 文明 (UEDA FUMIAKI)  
金沢大学・附属病院・講師  
研究者番号：80293356

関原 謙介 (SEKIHARA KENSUKE)  
首都大学東京・システムデザイン研究科・教授  
研究者番号：40326020